
(12) **UK Patent Application** (19) **GB** (11) **2 001 334 A**

- (21) Application No. **7829012**
(22) Date of filing **6 Jul 1978**
(23) Claims filed **6 Jul 1978**
(30) Priority data
(31) **30169/77**
(32) **19 Jul 1977**
(33) **United Kingdom (GB)**
(43) Application published
 31 Jan 1979
(51) **INT CL²**
 C09K 3/30
(52) Domestic classification
 C4X 11
(56) Documents cited
 GB 1231546
 GB 1230316
 GB 1162772
 GB 1055465
 GB 1042637
 GB 994734
 GB 988513
(58) Field of search
 C4X
(71) Applicant
 Fisons Limited
 Fison House, 9 Grosvenor
 Street, London W1X OAH.
(72) Inventor
 Kenneth Brown
(74) Agents
 C. B. Craig

(54) **Pressurised aerosol formulation**

(57) Dispersions or suspensions of lecithin or a sorbitan or sorbitol ester in propellant 12, the dispersions or suspension containing no propellant 11 are described. The use of the dispersions in pressure pack formulations of medicaments is also described.

GB 2 001 334 A

SPECIFICATION

Pressurised aerosol formulation

5 This invention relates to novel pressure pack formulations of fine powders. 5

Lecithin and various esters, notably sorbitan esters, e.g. sorbitan oleates such as sorbitan sesquioleate ('Arlacel C') sorbitan mono-oleate ('Span 80') and sorbitan trioleate ('Span 85'), sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitol pentaoleate and polyoxyethylene sorbitol tetraoleate, have for some time been known as surfactants for use in pressure pack formulations of materials and in particular for use in pressure 10 pack formulations of finely divided medicaments. The formulation of these surfactants has involved the use of propellant 11 (trichloromonofluoromethane). Propellant 11 has however certain undesirable properties. The common practice in pressure pack manufacture is to make a so called 'concentrate' or 'nucleus suspension' of the compound to be dispensed, e.g. the medicament, and one of the above surfactants in either propellant 11 or propellant 114 (1,2-dichloro-1,1,2,2-tetrafluoroethane). These concentrates may, because of the rela- 15 tively high boiling point of the propellants, be handled at, or just below, room temperature. It has however been found that lecithin and the esters mentioned above are extremely difficult to disperse in propellant 114 and these surfactants have therefore been dispersed in propellant 11. Other propellants of lower boiling point have not been used because these surfactants would not dissolve in these other propellants at the low temperatures involved and furthermore would be solid at these low temperatures.

20 We have now found that lecithin and the above esters can be made into stable dispersions in propellant 12 (dichlorodifluoromethane). 20

According to our invention we provide a dispersion or suspension of lecithin or a sorbitan or sorbitol ester in propellant 12, the dispersion or suspension containing substantially no propellant 11. The dispersion may, if desired contain up to 25% by weight of propellant 114, but preferably contains no propellants other than 25 propellant 12. 25

The dispersion may be made by adding the lecithin or the sorbitan or sorbitol ester to the propellant 12 (or to a mixture of propellants 12 and 114) at a temperature of below about -30°C, e.g. at -40°C, using a high dispersion mixer. The dispersion preferably comprises less than 4.0%, e.g. from 0.2 to 2.0% w/w of the lecithin or of the sorbitan or sorbitol ester. In making the suspension the surfactant solidifies, but is readily 30 dispersed as small discrete particles in the propellant 12 (or the mixture of propellants 12 and 114). The resulting dispersions are usually stable for at least 30 minutes. 30

The dispersion of the surfactant in the propellant 12 (or the mixture of propellants 12 and 114) can be mixed with the finely divided material which it is desired to dispense from the pressure pack. Suitable finely divided materials include medicaments and notably inhalation medicaments, e.g. bronchodilators such as 35 isoprenaline, orciprenaline, terbutaline, rimeterol, fenoterol, carbutoleol or salbutamol or a pharmaceutically acceptable salt of any one thereof; topical steroids such as beclomethasone dipropionate, betamethasone valerate or triamcinolone acetonide; and compounds which prevent the release of mediators of anaphylaxis such as disodium cromoglycate. When disodium cromoglycate is used we prefer it to be dried before use. When the medicament is to be inhaled we prefer that it has a mass median diameter in the range 0.01 to 10 40 microns. We prefer the finely divided material to comprise from 0.05 to 15, preferably from 0.1 to 10.0 and most preferably from 1 to 5% of the dispersion. Further propellant 12 and/or propellant 114 (appropriately cooled, e.g. to -50°C) may be added to the original dispersion or the original dispersion containing the finely divided material which it is desired to dispense.

According to our invention we also provide a dispersion or suspension of lecithin or a sorbitan or sorbitol 45 ester in a mixture of propellant 12 and propellant 114, the dispersion or suspension containing no propellant 11, and preferably containing no other propellants whatsoever. 45

According to our invention we also provide a dispersion or suspension of lecithin or a sorbitan or sorbitol ester in a mixture of propellant 12 and propellant 114, the dispersion or suspension containing no propellant 11, and preferably containing no other propellants whatsoever.

50 We prefer the ratio of propellant 12 to propellant 114 in the final mixture to be in the range 2 to 1:1, and preferably about 1.5:1 by weight; i.e. we prefer an excess of propellant 12 over propellant 114. 50

We prefer the dispersion or suspension of the surfactant in the final mixture of propellants 12 and 114 to contain from 0.15 to 2.0%, preferably 0.2 to 1.2% by weight of lecithin or of the sorbitan or sorbitol ester. We also prefer such dispersions or suspensions to contain from 0.05 to 2.0%, and preferably from 0.2 to 2.0%, by 55 weight of medicament, e.g. disodium cromoglycate. 55

Dispersions of from 0.2 to 2 parts by weight of sorbitan ester in a mixture of from 50 to 70 parts by weight of propellant 12 and from 50 to 30 parts by weight of propellant 114 are stable for at least 16 hours at a temperature of -60°C.

We particularly prefer dispersions in which the surfactant is a sorbitan ester, e.g. sorbitan trioleate ('Span 60 80'). When lecithin is used we prefer it to be vegetable, e.g. soya, lecithin. 60

The compositions according to the invention preferably contain less than 1.0%, more preferably less than 0.5% and most preferably less than 0.2% by weight of water.

As a particular facet of our invention we provide a mixture comprising a sorbitan ester, e.g. sorbitan trioleate, disodium cromoglycate, propellant 12, propellant 114 and no propellant 11. 65

tion of fine particles in the aerosol cloud produced, or that they can be used to produce such formulations, as compared to equivalent compositions containing propellant 11. A suitable method of determining the proportion of fine particles produced in an aerosol cloud is described in J Pharm. Pharmac. 1973, 25, Suppl. 32P-36P.

- 5 The invention is illustrated, but in no way limited by the following Examples. 5

Example 1

Method

- 10 The sorbitan ester is dispersed in up to half the propellant 12 at -40°C while stirring with a high dispersion mixer. The dry drug is added to the resulting dispersion and disperses in it very readily. The balance of the propellant 12 is then added at -50°C, followed by the propellant 114 also cooled to -50°C. The resulting mixtures are then filled into vials onto which valves, e.g. metering valves, are subsequently crimped. 10

Ingredients

	<u>Table</u>	
	% w/w	% w/w
Dried micronised disodium cromoglycate	0.3605	1.4420
Sorbitan trioleate	0.2500	1.0000
Propellant 114	39.7558	39.0232
Propellant 12	59.6337	58.5348

Stability

- Batches of vials fitted with metering valves and containing the above formulations were stored at 5°C, 25°C and 37°C respectively for a period of 12 months. Two further batches of vials were stored at respectively (a) temperatures which varied from 15°C to 37°C, and (b) at a temperature of 45°C for a period of 6 months. No change in (a) the amount of disodium cromoglycate dispersed per shot, (b) the content of fine particles in the cloud or (c) the crystal size of the sodium cromoglycate was observed over the period of observation. 15

Example 2

Using the method described in Example 1 the following compositions were made and filled into vials.

(a) Beclomethasone dipropionate, 50 µg/dose

	% w/w
Beclomethasone dipropionate, micronised	0.0729
Sorbitan monolaurate	0.2187
Propellant 114	29.9125
Propellant 12	69.7959

(b) Betamethasone valerate, 100 µg/dose

	% w/w
Betamethasone valerate, micronised	0.1442
Sorbitan sesquioleate	0.3605
Propellant 114	39.7981
Propellant 12	59.6972

(c) Orciprenaline sulphate, 750 µg/dose

	% w/w
Orciprenaline sulphate, micronised	1.0707
Sorbitan monolaurate	1.9985
Propellant 114	48.4654
Propellant 12	48.4654

(d) Terbutalene sulphate, 200 µg/dose

	% w/w
Terbutalene sulphate, micronised	0.2869
Sorbitan monooleate	0.5739
Propellant 114	44.6126
Propellant 12	54.5266

(e) Rimiterol hydrobromide, 200 µg/dose

	% w/w
Rimiterol hydrobromide, micronised	0.2900
Sorbitan trioleate	0.7252
Propellant 114	34.6447
Propellant 12	64.3401

(f) Salbutamol sulphate, 120.5 µg/dose (equivalent to 100 µg/dose salbutamol)

	% w/w
Salbutamol sulphate, micronised	0.1738
Sorbitan monooleate	0.3309
Propellant 114	39.7981
Propellant 12	59.6972

(g) Fenoterol hydrobromide, 200 µg/dose

	% w/w
Fenoterol hydrobromide, micronised	0.2869
Sorbitan sesquioleate	0.7174
Propellant 114	44.5481
Propellant 12	54.4476

(h) Isoprenaline hydrochloride 160 µg/dose and phenylephrine bitartrate 240 µg/dose

	% w/w
Isoprenaline hydrochloride, micronised	0.2320
Phenylephrine bitartrate, micronised	0.3481
Sorbitan trioleate	0.7977
Propellant 114	34.5178
Propellant 12	64.1044

CLAIMS

1. A dispersion or suspension of lecithin or a sorbitan or sorbitol ester in propellant 12, the dispersion or suspension containing no propellant 11.
- 5 2. A dispersion or suspension according to Claim 1 containing no propellant other than propellant 12.
3. A dispersion or suspension according to Claim 1 or Claim 2 comprising less than 4.0% by weight of lecithin or of the sorbitan or sorbitol ester.
4. A dispersion or suspension according to Claim 3 comprising from 0.2 to 2.0% by weight of the lecithin or of the sorbitan or sorbitol ester.
- 10 5. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims in admixture with a finely divided medicament.
6. A dispersion or suspension according to Claim 5, wherein the medicament is an inhalation medication.
7. A dispersion or suspension according to Claim 5 or Claim 6, wherein the medicament is a bron-
15 chodilator.
8. A dispersion or suspension according to Claim 7, wherein the bronchodilator is isoprenaline, orciprenaline, terbutalene, carbutole, rimiterol, fenoterol or salbutamol or a pharmaceutically acceptable salt of

9. A dispersion or suspension according to any one of Claims 1 to 6, wherein the medicament is a topical steroid.
10. A dispersion or suspension according to Claim 9, wherein the medicament is beclomethasone dipropionate, betamethasone valerate or triamcinolone acetonide.
- 5 11. A dispersion or suspension according to any one of Claims 1 to 6, wherein the medicament is a compound which prevents the release of mediators of anaphylaxis. 5
12. A dispersion or suspension according to Claim 11, wherein the medicament is disodium cromoglycate.
13. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims comprising a medicament 10 of mass median diameter of 0.01 to 10 microns. 10
14. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims comprising from 0.05 to 15% by weight of finely divided material.
15. A dispersion or suspension according to Claim 14 comprising from 0.1 to 10.0% by weight of finely divided material.
- 15 16. A dispersion or suspension according to Claim 15 comprising from 1 to 5% by weight of finely divided material. 15
17. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims comprising propellant 114.
18. A dispersion or suspension according to Claim 17, wherein there is an excess of propellant 12 over propellant 114.
- 20 19. A dispersion or suspension according to Claim 18, wherein the ratio of propellant 12 to propellant 114 is in the range 2 to 1:1 by weight. 20
20. A dispersion or suspension according to Claim 19, wherein the ratio is 1.5:1.
21. A dispersion or suspension according to any one of Claims 17 to 20 comprising from 0.15 to 2.0 parts by weight of lecithin or the sorbitan or sorbitol ester.
- 25 22. A dispersion or suspension according to Claim 21 comprising from 0.2 to 1.2 parts by weight of lecithin or of the sorbitan or sorbitol ester. 25
23. A dispersion or suspension according to any one of Claims 17 to 22 comprising from 0.05 to 2.0 parts by weight of medicament.
24. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims comprising a sorbitan ester.
- 30 25. A dispersion or suspension according to Claim 24, wherein the ester is a sorbitan oleate. 30
26. A dispersion or suspension according to Claim 25, wherein the ester is sorbitan sesquioleate, sorbitan mono-oleate, or sorbitan monolaurate.
27. A dispersion or suspension according to Claim 25, wherein the ester is sorbitan trioleate.
28. A dispersion or suspension according to any one of the preceding claims comprising less than 1% by 35 weight of water. 35
29. A dispersion or suspension according to Claim 1 and substantially as hereinbefore described in either one of the Examples.

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-227805

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月13日

B 01 D 25/12
F 16 J 3/02A-7432-4D
7523-3J

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 複合ダイヤフラム

⑯ 特 願 昭59-82959

⑰ 出 願 昭59(1984)4月26日

⑱ 発 明 者 吉 賀 法 夫 長浜市三ツ矢町5番8号 三菱樹脂株式会社長浜工場内
⑲ 出 願 人 三菱樹脂株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
⑳ 代 理 人 弁理士 木村 芳男

明 細 書

1. 発明の名称

複合ダイヤフラム

2. 特許請求の範囲

フィルタープレス用ダイヤフラムにおいて、本体の圧搾部とシール部の内周縁部とを軟質のポリオレフィン系熱可塑性エラストマーにより構成し、シール部の外周縁部を硬質のポリオレフィン系熱可塑性エラストマーにより構成してなる複合ダイヤフラム。

3. 発明の詳細な説明

本発明は複合ダイヤフラム、詳しくは圧搾式フィルタープレスにおけるダイヤフラムに関するものである。

近年汚過分野においても省力化を図り高脱水化が要望され、圧搾式フィルタープレスが主流をしめる様になつてきている。圧搾式フィルタープレスは、汚過室の一侧にダイヤフラムを設け、ポンプで圧入汚過したケーキをさらに圧搾するように構成したものである。

この装置のダイヤフラムの素材としては、対象とするスラリーの種類、温度等により、天然ゴム(NR)、或はスチレンゴム(SBR)、エチレンプロピレンゴム(EPT)等の合成ゴムが主として使用されている。

しかしながら、これらのゴム類は耐熱性、耐老化性、耐薬品性等において劣る欠点があり、これに代る優れた素材が望まれていた。

本発明者らは先にポリオレフィン樹脂とエチレン-プロピレン-非共役ジエン共重合体ゴムとを機械的にブレンドするか、もしくは部分架橋したポリオレフィン系熱可塑性エラストマーからなるダイヤフラムを完成した(特願昭58-213897号)。該発明では、エラストマーはJISA硬度が60~85°の軟質のもので全体が構成されており、したがって芯板とダイヤフラムとの間のシール性を確保する必要から、ダイヤフラムの芯板への取付構造において、例えば特開昭50-69659号に於けるが如き特定の肋部を設けるなど構造上に工夫を施す必要があつた。

本発明はこのようにシール部に何等特定の構造を施すことなく簡略化してなお確実にシールできるようにしたダイヤフラムを提供するものである。

すなわち本発明はフィルタープレス用ダイヤフラムにおいて、本体の圧搾部と、シール部の内周縁部とを軟質のポリオレフィン系熱可塑性エラストマーにより構成し、シール部の外周縁部を硬質のポリオレフィン系熱可塑性エラストマーにより構成してなる複合ダイヤフラムである。

本発明において上記ポリオレフィン系熱可塑性エラストマーとはポリオレフィン系樹脂をハードセグメントとして用い、これにソフトセグメントとしてエチレン-プロピレン共重合体ゴム（以下EPMという）又はエチレン-プロピレン-非共役ジエン共重合体ゴム（以下EPDMという）を機械的にブレンドするか又は部分架橋したものを指す。

上記ハードセグメントとして用いられるポリオレフィン系樹脂としては、例えばアイソタクチックポリプロピレン、シンジオタクチックポリプロピレン、ポリエチレン、プロピレン- α -オレフ

イン共重合体（プロピレン-エチレン共重合体、プロピレン-1-ブテン共重合体、プロピレン-1-ヘキセン共重合体、プロピレン-4-メチル-1-ペンテン共重合体）、エチレン-1-ブテン共重合体等があげられる。またソフトセグメントのEPMとしては例えばエチレン含量が20~90wt%（好ましくは40~85wt%）でプロピレン含量が80~10wt%（好ましくは60~15wt%）のものがあげられる。更にEPDMの非共役ジエンとしては、例えば1,4-ヘキサジエン、1,4-ペンタジエン、1,5-ヘキサジエンの鎖状ジエン類、ジシクロペンタジエン、メチレンノルボルネン、エチリデンノルボルネン、シクロオクタジエン、メチルテトラヒドロインデン等の環状ポリエン類があげられ、非共役ジエンの組成比は通常全体の1~20wt%（好ましくは4~10wt%）であればよい（エチレンとプロピレンの構成比は前記EPMの構成比に準ずる）。

上記のようなハードセグメントとソフトセグメントよりなるポリオレフィン系熱可塑性エラスト

マーは、両者を所定の配合量で混合し、パンバリーミキサー又は一軸或は二軸押出機、各種ニーダー、オープンロール等のいずれかで機械的にブレンドするか又は次のような手段で部分架橋することによつて得られる。

- 1) EPM又はEPDMを部分架橋しておきポリオレフィン系樹脂とブレンドする。
- 2) EPM又はEPDMとポリオレフィン系樹脂を混合しつつ架橋する方法。
- 3) 両者を予め混練しておいてから架橋する方法（架橋剤としては芳香族系又は脂肪族系のパーオキサイドもしくはアゾ化合物が好適である）。

以上のような方法があげられ、部分架橋したもののゲル化率は、シクロヘキサン中に23℃で48時間浸漬した場合の不溶分として20~95wt%の範囲のものが一般的である。

本発明においてはこのようにして、ハードセグメントとソフトセグメントの配合量の調節によつて得られるポリオレフィン系熱可塑性エラストマ

ーの軟質のものと硬質のものにより、それぞれダイヤフラムの特定部分を構成せしめることに重要な意義を有するものである。すなわちダイヤフラム本体の圧搾部及びシール部の内周縁部を上記エラストマーの軟質のもので構成し、シール部の外周縁部をその硬質のもので構成せしめたものである。圧搾部とは図面に1で示すように、I-I線を境界として本体の中央部に至る区域であり、加圧流体を圧入して圧搾戸過する際に変形を生ずる部分（周辺の斜面1aとそれに囲まれた内側の部分）である。またシール部とは2及び3で示される部分を含む図においてI-I線から下の本体の周縁部で、隣接する戸過板との間でシールされる部分である。特に2で示される部分をその内周縁部とし、この部分は圧搾部と同様に軟質のエラストマーよりなり、3で示されるその外周縁部のみ硬質のエラストマーで構成される。

すなわち圧搾部1は、圧搾流体の圧力により変形を生じる部分であるから、ゴム弾性（弾性率が小さい）を有すること、変形が永久歪として残ら

ないこと、柔軟であること等が要求される。したがってこの要求を満足せしめるためには、上記のエラストマーとして軟質のもの、すなわちJISA硬度で通常60~85°程度が好ましい。硬度が60°に満たない程軟質では剛性に乏しくダイヤフラムを取付けている芯板4との間に10~30 kg/cm²の高圧流体を圧入して圧搾^{（圧搾）}す操作時に、ダイヤフラムの一部が局部的に膨脹して原液供給口にもぐり込みダイヤフラムが破損し易くなる。また硬度が85°以上の硬質のものは剛性が大きくなつてゴム弾性が乏しくなり、繰り返し使用していると永久歪が増大し^{（圧搾）}す操作に支障を来す。したがって上記の範囲のJISA硬度のものが好ましい。一方シール部の素材として必要な特性は、圧縮強度が大であること（すなわちプレスで芯板、ダイヤフラム、^{（圧搾）}す布を締めつけた際変形量が少ないこと）、芯板のシール面とダイヤフラムとのなじみからすれば、一部ゴム弾性の方が好ましいこと（シール部全体がゴム弾性のものであるとプレスに締め付けた際周囲へのはみ出しが生ずるので好ましくない）、等

のことからシール部の内周縁部2はJISA硬度を前記圧搾部と同様の範囲すなわち60~85°の軟質のものとすることが好ましい。このようなJISA硬度の範囲のものは、ポリオレフィン系プラスチック（ハードセグメント）10~30 wt%、残部をソフト^{（ソフト）}としたエラストマーによつて得られる。またシール部の確実な形成を保つ上で、その外周縁部3は硬質のもの、好ましくはJISA 85°以上特に好ましくは85°~95°の硬度を有する硬質のエラストマーであることが必要であり、したがってハードセグメントの配合量は30~70 wt%、残部をソフトセグメントとすることにより得られるものが好適である。

本発明の複合ダイヤフラムは、その圧搾部は上記のような軟質のポリオレフィン系熱可塑性エラストマーで構成されているので柔軟性にすぐれ、永久伸び率が小さく^{（圧搾）}すに当つて変形が永久歪として残ることがなく、かつ弾性率が小さいゴム弾性を有しているため、繰返しの使用に対し、著しい耐久性を有するものである。またシール部は内

周縁部が上記同様の軟質のエラストマーで、その外周縁部が同じエラストマーの特に硬質のもので構成されているので、前者でシール性を確実にし、後者で締め付け時における周辺へのはみ出しを防止することができ、芯板への取付構造を著しく簡略化できると共に強固で、確実なシール部を形成することができるものである。

実施例

図面に於ける圧搾部1及びシール部内周縁部2を、エチレン含有率が70モル%のエチレン-プロピレン-エチリデンノルボルネン共重合体(EPDM)80wt%とポリプロピレン20wt%からなりJISA硬度が72°であるポリオレフィン系熱可塑性エラストマーで、シール部外周縁部3を、エチレン含有率が70モル%のエチレン-プロピレン-エチリデンノルボルネン共重合体(EPDM)25wt%とポリプロピレン75wt%からなりJISA硬度が98°であるポリオレフィン系熱可塑性エラストマーで構成した複合ダイヤフラムを圧縮成形法により成形した。

得られたダイヤフラムを実際の圧搾式フィルタ

ープレス機にて、締め付け力；230 TON（シール部締め付け力 40 kg/cm²）、圧搾圧力；圧搾媒体；常温の工業用水にて、圧搾^{（圧搾）}すのテストを行なつたが、ダイヤフラムの周囲へのハミダシ及びシール漏水は見られなかつた。

比較例

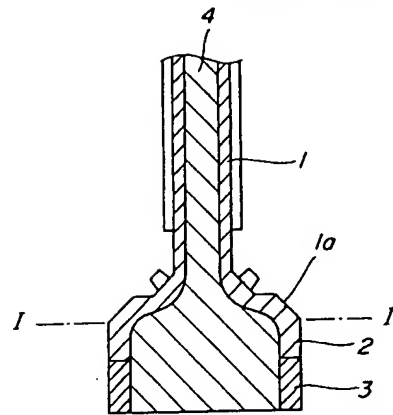
図面に於ける圧搾部1及びシール部内周縁部2、シール部外周縁部3をエチレン含有率が70モル%のエチレン-プロピレン-エチリデンノルボルネン共重合体(EPDM)81wt%とポリプロピレン19wt%からなりJISA硬度が72°であるポリオレフィン系熱可塑性エラストマーで、単一組成ダイヤフラムを圧縮成形法により成形した。

得られたダイヤフラムを実際の圧搾式フィルタープレス機にて、締め付け力；23 TON（シール部締め付け力 40 kg/cm²）、圧搾圧力；15 kg/cm²、圧搾媒体；常温の工業用水にて、圧搾^{（圧搾）}すのテストを行なつたが、ダイヤフラムが締め付け力により、周囲にハミダシ、シール漏れが、あつた。

4. 図面の簡単な説明

図面は本発明のダイヤフラムの実施例を示す要部の断面図である。

1…圧搾部、2…シール部の内周縁部、3…シール部の外周縁部、4…芯材、~~5…圧搾部~~



特許出願人 三菱樹脂株式会社
代理人 弁理士 木村芳男

BEST AVAILABLE COPY